

PCT

ORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ :

C07J 53/00, A61K 31/565, C07J 71/00

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/59922

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

12. Oktober 2000 (12.10.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/02513

(22) Internationales Anmeldedatum: 22. März 2000 (22.03.00)

(30) Prioritätsdaten:

199 15 576.3

30. März 1999 (30.03.99)

DE

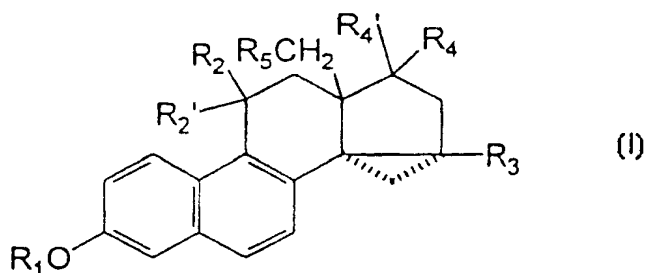
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):
JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE];
Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHWARZ, Sigfrid
[DE/DE]; Ottogerd-Mühlmannstrasse 17, D-07743 Jena
(DE). THIEME, Ina [DE/DE]; Siedlung 12, D-07616
Graitschen (DE). UNDEUTSCH, Bernd [DE/DE];
Schrödingerstrasse 81, D-07745 Jena (DE). KAUFMANN,
Günter [DE/DE]; Schillbachstrasse 41, D-07743 Jena (DE).
RÖMER, Wolfgang [DE/DE]; Iltisweg 39, D-07749 Jena
(DE).(74) Anwalt: LEYBACH, Holger; Jenapharm GmbH & Co. KG,
Patentabteilung, Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena
(DE).(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS,
MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist: Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.(54) Title: 14,15-ALPHA.-METHYLENE EQUILENINE DERIVATIVES, METHODS FOR PRODUCING THE SAME AND
MEDICAMENTS CONTAINING THEM(54) Bezeichnung: 14,15-ALPHA.-METHYLEN-EQUILENINDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DIESE
ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

(I)

(57) Abstract

The invention relates to novel equilenine derivatives of general formula (I) and methods for producing the same and medicaments containing said derivatives. The novel compounds are potent antioxidants and are used in the geriatric prophylaxis in men and women.

(57) Zusammenfassung

Beschrieben sind neue Equileninderivate der allgemeinen Formel (I) sowie Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel. Die neuen Verbindungen weisen antioxidative Wirksamkeit auf und sind in der Geroprophylaxe bei Frauen und Männern einsetzbar.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidsschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						



14,15- α -METHYLEN-EQUILENINDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

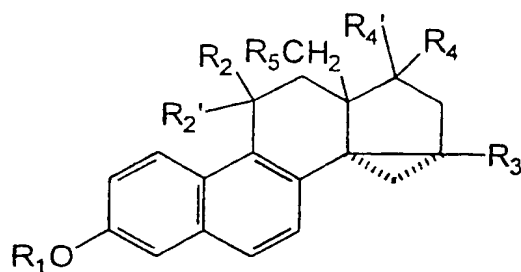
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Equileninderivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Equilenin selbst ist ein estrogenes Steroid, welches aus dem Harn trächtiger Stuten gewinnbar ist.

Die erfindungsgemäßen neuen Equileninderivate weisen eine Sauerstofffunktion am C-Atom 11 und eine α -ständige Methylenbrücke zwischen den C-Atomen 14 und 15 auf. Equileninderivate mit einer Sauerstofffunktion am C-Atom 11 sind bekannt. So wurde racemischer 11-Oxo-equileninmethylether durch Totalsynthese erhalten (Tetrahedron Lett. 2763 (1967); Aust. J. Chem. 23, 547 (1970); J. Org. Chem. 39, 2193 (1974)). Auf totalsynthetischem Weg war auch racemische 11-Oxo-3-methoxy-estra-1,3,5(10),6,8,14-hexaen-17 β -yl-carbonsäure zugänglich (Tetrahedron Lett. 479 (1968)). 14 α ,17 α -überbrückte Equileninderivate mit einer 11-Sauerstofffunktion wurden partialsynthetisch erhalten. Die Einführung der 11-Sauerstofffunktion in das Molekül erfolgte mit Cer-IV-ammoniumnitrat (Tetrahedron Lett. 35, 8599 (1994)). Equileninderivate mit einer α - oder β -ständigen Methylenbrücke zwischen den C-Atomen 14 und 15 wurden ebenfalls partialsynthetisch hergestellt, wobei der B-Ring mit Dichlordicyanobenzochinon (DDQ) dehydriert wurde (Tetrahedron Lett. 35, 2329 (1994)).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, neue Equileninderivate sowie ein Verfahren zu deren Herstellung zur Verfügung zu stellen.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß Equileninderivate der allgemeinen Formel I



(I)

geschaffen werden, in der

R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_5 -Alkyl- oder eine C_1 - C_5 -Acylgruppe oder eine Benzoylgruppe bedeutet,

R_2 ein Wasserstoffatom und R_2' ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom, eine Hydroxygruppe oder eine C_1 - C_5 -Acyloxygruppe darstellt oder R_2 und R_2' zusammen eine Oxogruppe darstellen,

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

R_4 ein Wasserstoffatom und R_4' eine Hydroxygruppe oder eine C_1 - C_{11} -Acyloxygruppe darstellt oder R_4 und R_4' zusammen eine Oxogruppe, eine Methylengruppe, eine Halogenmethylengruppe oder eine Dihalogenmethylengruppe darstellen und

R_5 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, wenn R_5 ein Wasserstoffatom ist.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugte Equileninderivate sind beispielsweise:

- 1) $14\alpha, 15\alpha$ -Methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,11 β ,17 β -triol,
- 2) 11 β ,17 β -Dihydroxy- $14\alpha, 15\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl-benzoat,
- 3) 11 β ,17 β -Dihydroxy- $14\alpha, 15\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl-propionat,
- 4) 3,11 β -Dihydroxy- $14\alpha, 15\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17 β -yl-decanoat,
- 5) 3,11 β -Dihydroxy- $14\alpha, 15\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-on,
- 6) 3-Methoxy- $14\alpha, 15\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-11 α ,17 β -diyl-diacetat,
- 7) 15 β -Methyl- $14\alpha, 15\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,11 β ,17 β -triol,
- 8) 11 β -Fluor- $14\alpha, 15\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,17 β -diol,
- 9) 3,17 β -Dihydroxy- $14\alpha, 15\alpha$ -methylen-1,3,5(10),6,8-pentaen-11-on,
- 10) 3-Methoxy- $14\alpha, 15\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-11 α ,17 α -diyl-diacetat,
- 11) 3-Methoxy- $14\alpha, 15\alpha$ -methylen-11-oxo-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17 α -yl-acetat,



12) 11 β -Hydroxy-17,17-difluormethylen-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl-benzoat und

13) 14 α ,15 α ,17,17-Bis-methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,11 α -diol.

Unter "C₁-C₅-Alkyl" wird im Sinne der vorliegenden Erfindung ein verzweigter oder geradkettiger Alkylrest verstanden. Als Beispiele seien eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl- oder tert.-Butyl-, n-Pentyl- oder i-Pentylgruppe genannt.

Unter dem Begriff „C₁₋₅- bzw. C₁₋₁₁-Acyl-“ wird im Sinne der vorliegenden Anmeldung ein Rest mit 1 bis 5 bzw. 1 bis 11 Kohlenstoffatomen der geradkettigen oder verzweigten Alkancarbonsäuren, wie beispielsweise der Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Butansäure, iso-Butansäure, Heptansäure oder Undecansäure, verstanden.

Unter dem Begriff „Halogen“ wird im Sinne der vorliegenden Erfindung ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome verstanden.

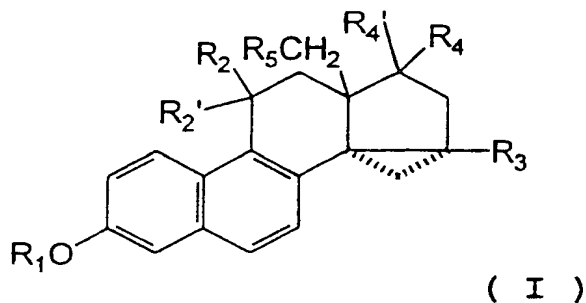
Die erfindungsgemäßen Equileninderivate sind neu. Sie wurden bisher weder hergestellt noch wurden ihre Eigenschaften beschrieben. Die erfindungsgemäßen Equileninderivate weisen antioxidative Aktivität bei geringer systemischer hormoneller Wirkung auf. Die antioxidative Wirkung wurde unter anderem durch Hemmung der Eisen-II-katalysierten Lipidperoxidation in synaptosomalen Membranfraktionen der Ratte, Hemmung der Kupfer-II-sulfat-induzierten LDL-Cholesterol-Oxidation und Hemmung der Xanthinoxidase sowie verschiedener anderer Monooxygenasen bestimmt. Auf systemische estrogenische Wirkung wurde im Allen-Doisy-Test an der Ratte geprüft. Das gemessene Wirkungsspektrum der erfindungsgemäßen Equileninderivate bietet Möglichkeiten für eine therapeutische Anwendung in all jenen Fällen, in denen Sauerstoffradikale in ursächlichem Zusammenhang mit Erkrankungen von Organen oder Geweben stehen, wie beispielsweise bei Hirn- und Wirbelsäulenverletzungen, Schockzuständen, Emphysemen, ARDS, Alterungsprozessen, Gewebeschädigungen nach Myokardinfarkt, Vergiftungs- und Verstrahlungsschäden, Verbrennungen und transplantationsbedingten Immunreaktionen, wie Organschäden in der Reperfusionphase nach Transplantationen, beim spinalen Trauma, bei Schlaganfall, Arteriosklerose, Ischämie, chronisch-degenerativen Erkrankungen des ZNS, seniler Demenz vom Alzheimer-Typ (SDAT), Asthma, muskulärer Dystrophie und degenerativen neurologischen Krankheiten u. a. in Form von ZNS-Intoxikations- bzw. Degenerationszuständen. Ein bevorzugtes Anwendungsfeld ist hierbei die



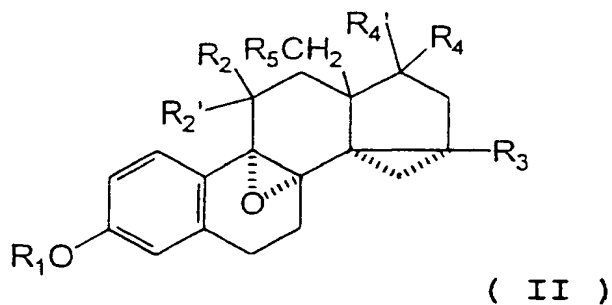
Geroprophylaxe bei Frauen und - bedingt durch die geringe feminisierende Wirkung der Verbindungen - auch bei Männern.

Hierbei können die erfindungsgemäßen Verbindungen sowohl oral als auch parenteral verabreicht werden. Bei der oralen Applikation sind Prodrugs in Form von Carbonsäureestern besonders vorteilhaft, da sie langanhaltend gleichbleibende Wirkstoffspiegel ermöglichen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Equileninderivate der allgemeinen Formel I



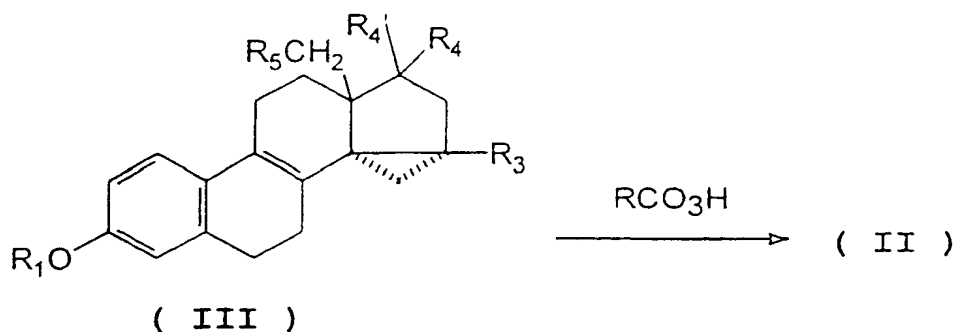
worin R_1 , R_2 , R_2' , R_3 , R_4 , R_4' und R_5 die oben angegebene Bedeutung haben, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



worin R_1 , R_2 , R_2' , R_3 , R_4 , R_4' und R_5 die oben angegebene Bedeutung haben, mit Diphosphortetraiodid in Gegenwart von Pyridin zur Reaktion bringt und die so erhaltenen Verbindungen in an sich bekannter Weise zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I umsetzt.

Es ist bekannt, daß Diphosphortetraiodid mit Epoxiden und Alkoholen reagiert. So können Epoxide mit Diphosphortetraiodid zu Olefinen reduziert werden (Synthesis 905 (1978); Nouv. J. Chem. 3, 745 (1979)). Alkohole reagieren mit Diphosphortetraiodid unter Bildung von Iodiden (Tetrahedron Letters 1801(1979); J. C. S. Chem. Commun. 229 (1983)) oder unter Eliminierung zu Olefinen (Helv. Chim. Acta 11,106 (1928)) oder zu Kumulenen (Ber. 71, 1899 (1938); ibid. 85, 386 (1952); ibid. 87, 598 (1954); J. C. S. Chem. Commun. 885 (1975)). Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß die Einwirkung von Diphosphortetraiodid auf Verbindungen der allgemeinen Formel II zur Eliminierung der 8,9-Oxidogruppe und gleichzeitig zur Einführung einer zusätzlichen Doppelbindung zwischen den C-Atomen 6 und 7 führt. Damit wird die Herstellung der erfindungsgemäßen Equileninderivate der allgemeinen Formel I aus Verbindungen der allgemeinen Formel II in einem Schritt möglich und eine zusätzliche Reaktionsstufe zur Einführung der 6,7-Doppelbindung (Tetrahedron Letters 35, 2329 (1994)) umgangen. Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich weiterhin dadurch aus, daß - sofern man Verbindungen der allgemeinen Formel II, in der R₂ Wasserstoff und R₂' eine Hydroxygruppe bedeutet, zum Einsatz bringt - weder eine Eliminierung der ungeschützten Hydroxygruppe zum betreffenden Olefin noch eine Substitution der Hydroxygruppe durch Iod erfolgt. Der Verlauf und die hohe Selektivität des erfindungsgemäßen Verfahrens sind überraschend und waren vom Fachmann nicht vorhersehbar.

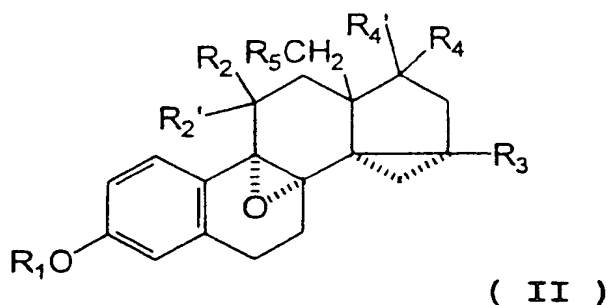
Verbindungen der allgemeinen Formel II sind aus Verbindungen der allgemeinen Formel III, in der R₁ und R₃ bis R₅, die unter Verbindung II genannten Bedeutungen zukommen, zugänglich, indem man diese mit überschüssiger Peroxycarbonsäure behandelt.





Die erfindungsgemäß erhaltenen Equileninderivate können gegebenenfalls nach an sich bekannten Methoden weiter strukturell abgewandelt werden. So ist es beispielsweise möglich, Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_2' eine α -Hydroxygruppe und R_2 einen β -Wasserstoff bedeutet, in an sich bekannter Weise einer Oxidation mit aktiviertem Dimethylsulfoxid zu unterziehen, wobei die entsprechenden 11-Oxoverbindungen entstehen, deren Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid die entsprechenden 11 β -Hydroxyderivate ergibt. Alternativ führt die Reaktion von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_2' eine α -Hydroxygruppe und R_2 einen β -Wasserstoff bedeutet, mit Diethylamino-Schwefeltrifluorid (DAST) zu Verbindungen mit einer 11 β -Fluorgruppe. Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_4' einen C_1 - C_5 -Alkylrest darstellt, sind in an sich bekannter Weise mit Bortribromid oder Diisobutylaluminiumhydrid in die freien Phenole überführbar. Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_4' eine α -Hydroxygruppe und R_4 einen β -Wasserstoff darstellt, können in an sich bekannter Weise mit aktiviertem Dimethylsulfoxid oxidiert werden, wobei die entsprechenden 17-Oxosteroide entstehen, deren Reduktion mit Boran oder Oxazaborolidinen die entsprechenden 17 β -Hydroxyverbindungen ergibt.

Die Cyclopropano-Steroide der allgemeinen Formel II



in der

R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_5 -Alkyl- oder eine C_1 - C_5 -Acylgruppe oder eine Benzoylgruppe bedeutet,

R_2 ein Wasserstoffatom und R_2' ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom, eine Hydroxygruppe oder eine C_1 - C_5 -Acyloxygruppe darstellt oder R_2 und R_2' zusammen eine Oxogruppe darstellen,

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,



R_4 ein Wasserstoffatom und R_4' eine Hydroxygruppe oder eine C_1 - C_{11} -Acyloxygruppe darstellt oder R_4 und R_4' zusammen eine Oxogruppe, eine Methylengruppe, eine Halogenmethylengruppe oder eine Dihalogenmethylengruppe darstellen und R_5 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist, sind neu und bisher nicht beschrieben worden.

Besonders bevorzugt sind hierbei die folgenden beispielhaft genannten Cyclopropano-Steroide.

- 1) 3-Methoxy- $14\alpha,15\alpha$ -methylen- $8\alpha,9\alpha$ -oxido-estra-1,3,5(10)-trien- 17α -ol,
- 2) 3-Methoxy- $14\alpha,15\alpha$ -methylen- $8\alpha,9\alpha$ -oxido-estra-1,3,5(10)-trien- 17α -yl-acetat,
- 3) 3-Methoxy- $14\alpha,15\alpha$ -methylen- $8\alpha,9\alpha$ -oxido- $18a$ -homo-estra-1,3,5(10)-trien- 17α -yl-propionat,
- 4) $14\alpha,15\alpha$ -Methylen- $8\alpha,9\alpha$ -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-3, 17α -diyl-diacetat,
- 5) 3-Methoxy- 15β -methyl- $14\alpha,15\alpha$ -methylen- $8\alpha,9\alpha$ -oxido-estra-1,3,5(10)-trien- 17β -ol,
- 6) 11 α -Hydroxy-3-methoxy- $14\alpha,15\alpha$ -methylen- $8\alpha,9\alpha$ -oxido-estra-1,3,5(10)-trien- 17α -yl-acetat,
- 7) 3-Methoxy- $14\alpha,15\alpha$ -methylen- $8\alpha,9\alpha$ -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-11 $\alpha,17\alpha$ -diyl-diacetat und
- 8) 3-Methoxy-11 α -hydroxy- $8\alpha,9\alpha$ -oxido- $14\alpha,15\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien- 17β -yl-acetat.

Diese Verbindungen stellen neue Zwischenprodukte zu den erfindungsgemäßen Equileninderivaten dar und sind somit ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Arzneimittel zur oralen, transdermalen, rektalen, subcutanen, intravenösen oder intramuskulären Applikation, die neben üblichen Träger- und Verdünnungsmitteln eine Verbindung der allgemeinen Formel I als Wirkstoff enthalten.

Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter Weise hergestellt. Die bevorzugten



Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen oder Depotformen.

Selbstverständlich kommen auch parenterale Zubereitungen wie Injektionslösungen in Betracht. Weiterhin seien als Zubereitungen beispielsweise auch Suppositorien genannt.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxylpolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Lösungen oder Suspensionen mit dem erfindungsgemäßen Wirkstoff können zusätzlich geschmacksverbessernde Mittel wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker sowie z. B. Aromastoffe wie Vanillin oder Orangenextrakt enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe wie Natriumcarboxymethylcellulose oder Konservierungsstoffe wie p-Hydroxybenzoate enthalten. Wirkstoffe enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit einem inerten Träger wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Suppositorien lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln wie Neutralfetten oder Polyethylenglykol bzw. deren Derivaten herstellen.



Transdermale Applikationsformen können beispielsweise aus wirkstoffhaltigen Pflastern bestehen. Derartige Systeme sind bekannt.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

11 α -Hydroxy-3-methoxy-14 α ,15 α -methylen-8 α ,9 α -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -yl-acetat aus 3-Methoxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),8-tetraen-17 α -yl-acetat

Eine Lösung aus dem Steroid-Tetraen (3,5 g) in Dichlormethan (120 ml) wird bei Raumtemperatur mit Peroxyessigsäure (32 %ig, 5,5 ml) versetzt. Man läßt die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Danach behandelt man die Lösung nacheinander mit wäßriger Natriumthiosulfatlösung (20 %ig), gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Den Rückstand unterwirft man einer Flashchromatographie an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan: Ethylacetat 3:2 v/v). Umkristallisation aus Aceton/n-Hexan ergibt die Titelverbindung;

Fp. 159-162,5 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): 7.80 (d, J = 8,8 Hz, H-1), 6.79 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, H-2), 6.65 (d, J = 2,8 Hz, H-4), 4.93 (q, J = 7,9 Hz, H-11), 4.78 (d, J = 5,9 Hz, H-17), 3.80 (s, -OCH₃), 2.03 (s, -OOC-CH₃), 1.11 (dd, J = 5,4, 3,2 Hz, 14,15-CH₂-), 0.88 (s, H-18), 0.69 (ddd, J = 6,6, 5,4, 1,7 Hz, 14,15-CH₂-). MS (m/z): 354 (M⁺), 336, 294, 277, 261.

Beispiel 2

3-Methoxy-14 α ,15 α -methylen-8 α ,9 α -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-11 α ,17 α -diyl-diacetat aus 11 α -Hydroxy-3-methoxy-14 α ,15 α -methylen-8 α ,9 α -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -yl-acetat

Zu einer Lösung des 11 α -Hydroxysteroids (0,4 g) in Pyridin (4 ml) gibt man bei Raumtemperatur Acetanhydrid (4 ml) und Dimethylaminopyridin (0,04 g). Man rührt das Gemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur und gießt dann in Eiswasser. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und an der Luft getrocknet.



Durch Flashchromatographie an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat 7:3 v/v) erhält man die Titelverbindung.

Fp. 151-154 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, H-1), 6,79 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, H-2), 6,65 (d, $J = 2,8$ Hz, H-4), 4,93 (q, $J = 7,9$ Hz, H-11), 4,78 (d, $J = 5,9$ Hz, H-17), 3,80 (s, $-\text{OCH}_3$), 2,03 (s, $-\text{OOC}-\text{CH}_3$), 1,11 (dd, $J = 5,4, 3,2$ Hz, 14,15- CH_2 -), 0,88 (s, H-18), 0,69 (ddd, $J = 6,6, 5,4, 1,7$ Hz, 14,15- CH_2 -). MS (m/z): 354 (M^+) 336, 294, 277, 261.

Beispiel 3

3-Methoxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-11 α ,17 α -diyl-diacetat aus 3-Methoxy-14 α ,15 α -methylen-8 α ,9 α -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-11 α ,17 α -diyl-diacetat

Zu einer gerührten Suspension von Diphosphortetraiodid (0,14 g) in Chloroform (2,4 ml) wird unter Argonschutz und bei Raumtemperatur eine Lösung, bestehend aus dem Steroiddiacetat (0,1 g), Chloroform (2,4 ml) und Pyridin (0,24 ml) zugetropft. Anschließend wird 13 Stunden unter Rühren am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man gibt Wasser zu, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase mit Chloroform erschöpfend nach. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Salzsäure (1 N), Wasser, gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Den Rückstand unterwirft man der Flashchromatographie, wobei die Titelverbindung erhalten wird.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, H-6,7), 7,58 (d, $J = 9,5$ Hz, H-1), 7,17 (dd, $J = 9,5, 2,8$ Hz, H-2), 7,13 (d, $J = 2,8$ Hz, H-4), 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, H-6,7), 6,78 (q, $J = 8,1$ Hz, H-11), 4,98 (d, $J = 6,1$ Hz, H-17), 3,92 (s, $-\text{OCH}_3$), 2,11 (s, $-\text{OOC}-\text{CH}_3$), 2,09 (s, $-\text{OOC}-\text{CH}_3$), 1,46 (dd, $J = 4,9, 3,2$ Hz, 14,15- CH_2 -), 0,97 (s, H-18), 0,57 (ddd, $J = 8,2, 4,9, 1,7$ Hz, 14,15- CH_2 -). MS (m/z): 394 (M^+), 334, 274, 259.

Beispiel 4

11 α -Hydroxy-3-methoxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17 α -yl-acetat aus 11 α -Hydroxy-3-methoxy-14 α ,15 α -methylen-8 α ,9 α -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -yl-acetat

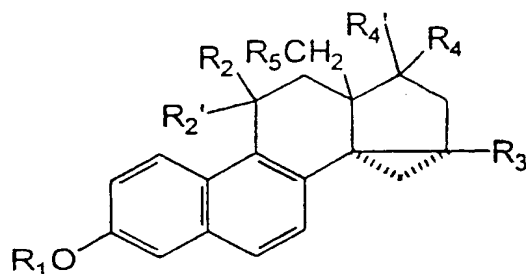
Analog zu Beispiel 3 wird die 11-Hydroxyverbindung mit Diphosphortetraiodid behandelt, wobei man die Titelverbindung erhält.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS): 8,26 (d, $J = 9,4$ Hz, H-1), 7,62 (d, $J = 8,3$ Hz, H-6,7), 7,22 (dd, $J = 9,4, 2,7$ Hz, H-2), 7,12 (d, $J = 2,7$ Hz, H-4), 6,83 (d, $J = 8,3$ Hz, H-6,7), 5,68 (q, $J = 7,7$ Hz, H-11), 4,99 (d, $J = 6,3$ Hz, H-17), 3,92 (s, $-\text{OCH}_3$), 2,10 (s, $-\text{OOC}-\text{CH}_3$), 0,93 (s, H-18), 0,57 (ddd, $J = 7,6, 4,8, 1,6$ Hz, 14,15- CH_2 -). MS (m/z): 370 (M^+), 353, 310, 292, 277, 267.



Patentansprüche

1. Equileninderivate der allgemeinen Formel I



(I) in der

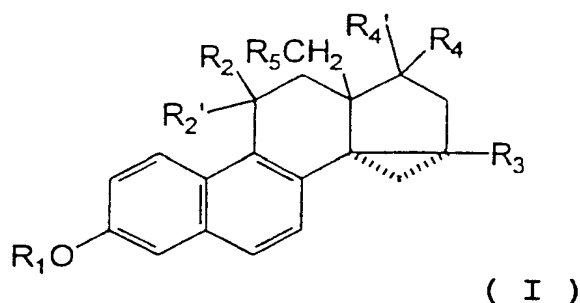
R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_5 -Alkyl- oder eine C_1 - C_5 -Acylgruppe oder eine Benzoylgruppe bedeutet, R_2 ein Wasserstoffatom und R_2' ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom, eine Hydroxygruppe oder eine C_1 - C_5 -Acyloxygruppe darstellt oder R_2 und R_2' zusammen eine Oxogruppe darstellen, R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt, R_4 ein Wasserstoffatom und R_4' eine Hydroxygruppe oder eine C_1 - C_{11} -Acyloxygruppe darstellt oder R_4 und R_4' zusammen eine Oxogruppe, eine Methylengruppe, eine Halogenmethylengruppe oder eine Dihalogenmethylengruppe darstellen und R_5 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist.

2. Equileninderivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_5 ein Wasserstoffatom ist.
3. Equileninderivate gemäß Anspruch 1, nämlich
- 1) $14\alpha, 15\alpha$ -Methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,11 β ,17 β -triol,
 - 2) 11 β ,17 β -Dihydroxy- $14\alpha, 15\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl-benzoat,
 - 3) 11 β ,17 β -Dihydroxy- $14\alpha, 15\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl-propionat,
 - 4) 3,11 β -Dihydroxy- $14\alpha, 15\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17 β -yl-decanoat,
 - 5) 3,11 β -Dihydroxy- $14\alpha, 15\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-on,
 - 6) 3-Methoxy- $14\alpha, 15\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-11 α ,17 β -diyl-diacetat,

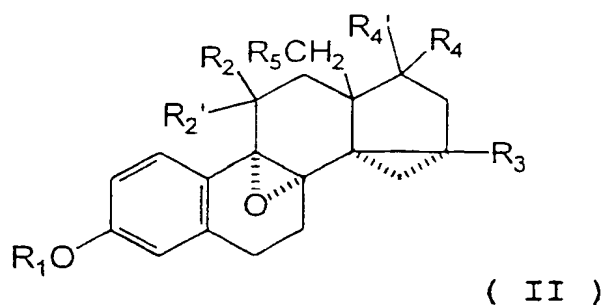


- 7) 15 β -Methyl-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,11 β ,17 β -triol,
- 8) 11 β -Fluor-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,17 β -diol,
- 9) 3,17 β -Dihydroxy-14 α ,15 α -methylen-1,3,5(10),6,8-pentaen-11-on,
- 10) 3-Methoxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-11 α ,17 α -diyl-diacetat,
- 11) 3-Methoxy-14 α ,15 α -methylen-11-oxo-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17 α -yl-acetat,
- 12) 11 β -Hydroxy-17,17-difluormethylen-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl-benzoat und
- 13) 14 α ,15 α ,17,17-Bis-methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,11 α -diol.

4. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Equileninderivate der allgemeinen Formel I



worin R₁, R₂, R₂' , R₃, R₄, R₄' und R₅ die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II

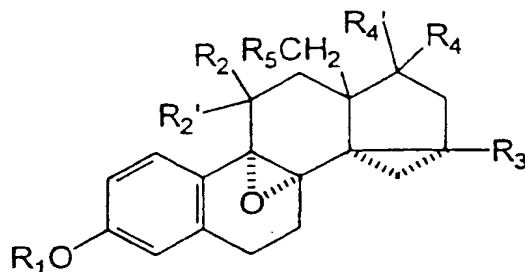


worin R₁, R₂, R₂' , R₃, R₄, R₄' und R₅ die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben, mit Diphosphortetraiodid in Gegenwart von Pyridin zur Reaktion bringt und



die so erhaltenen Verbindungen in an sich bekannter Weise zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I umsetzt.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 3, gegebenenfalls zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Trägerstoffen enthält.
6. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 3 zur Geroprophylaxe bei Mann und Frau.
7. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 3 zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe.
8. Cyclopropano-Steroide der allgemeinen Formel II



(II)

worin R_1 , R_2 , R_2' , R_3 , R_4 , R_4' und R_5 die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben.

9. Cyclopropano-Steroide gemäß Anspruch 8, nämlich
 - 1) 3-Methoxy-14 α ,15 α -methylen-8 α ,9 α -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol,
 - 2) 3-Methoxy-14 α ,15 α -methylen-8 α ,9 α -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -yl-acetat,
 - 3) 3-Methoxy-14 α ,15 α -methylen-8 α ,9 α -oxido-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -yl-propionat,
 - 4) 14 α ,15 α -Methylen-8 α ,9 α -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diyl-diacetat,
 - 5) 3-Methoxy-15 β -methyl-14 α ,15 α -methylen-8 α ,9 α -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol,

- 6) 11 α -Hydroxy-3-methoxy-14 α ,15 α -methylen-8 α ,9 α -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -yl-acetat,
- 7) 3-Methoxy-14 α ,15 α -methylen-8 α ,9 α -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-11 α ,17 α -diyl-diacetat und
- 8) 3-Methoxy-11 α -hydroxy-8 α ,9 α -oxido-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl-acetat.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/02513

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07J53/00 A61K31/565 C07J71/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>KUENZER, H. ET AL: "A concise total synthesis of C(14)-C(15) methylene-bridged equilenin derivatives"</p> <p>TETRAHEDRON LETT. (1994), 35(15), 2329-30</p> <p>XP002143082</p> <p>page 2329, compound 9-12</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1,2

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 July 2000

Date of mailing of the international search report

07/08/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent Application No

PCT/EP 00/02513

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ROMER W ET AL: "Novel @?scavestrogens@? and their radical scavenging effects, iron-chelating, and total antioxidative activities: DELTA-dehydro derivatives of 17alpha-estradiol and 17beta-estradiol" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION, US, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, vol. 62, no. 3, 1 March 1997 (1997-03-01), pages 304-310, XP004057109 ISSN: 0039-128X page 306; figures 2,3; examples J861, J851; tables 1,2	1-3,5-7
Y	ROEMER W ET AL: "SCAVESTROGEN SULFAMATES: CORRELATION BETWEEN ESTRONE SULFATASE INHIBITING AND ANTIOXIDANT EFFECTS" CANADIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY, CA, OTTAWA, ONT, vol. 76, no. 2, 1998, pages 99-109, XP000852556 page 102; examples J1051, J1054; tables 2-4	1-3,5-7
Y	EP 0 753 300 A (JENAPHARM GMBH) 15 January 1997 (1997-01-15) page 4; example J861; table 2 page 5; table 3	1-3,5-7
Y	WO 95 13076 A (JENAPHARM GMBH ; DROESCHER PETER (DE); MENZENBACH BERND (DE); PONSO) 18 May 1995 (1995-05-18) page 5; table 1	1-3,5-7
Y	WO 98 25626 A (AMERICAN HOME PROD) 18 June 1998 (1998-06-18) the whole document	1-3,5-7
A	N. KOIZUMI ET AL: "Antiandrogen. IV. C-17-Spiro 2-Oxasteroids" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 44, no. 11, November 1996 (1996-11), pages 2162-2164, XP002143083 TOKYO JP page 2162, Chart 1, compound 4,5,13 and 14	4
A	K. SHIBATA ET AL: "Antiandrogen. I. 2-Azapregnane and 2-Oxapregnane Steroids" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN., vol. 40, no. 4, April 1992 (1992-04), pages 935-941, XP002143084 PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO., JP ISSN: 0009-2363 page 937, Chart 4, compound 17-19	4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

for information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/02513

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0753300	A	15-01-1997	DE 19524937 A AT 184795 T DE 59603130 D ES 2138272 T JP 2765822 B JP 9100292 A	09-01-1997 15-10-1999 28-10-1999 01-01-2000 18-06-1998 15-04-1997
WO 9513076	A	18-05-1995	DE 4338314 C AU 8104194 A CA 2176370 A EP 0728004 A JP 2845625 B JP 9507470 T	30-03-1995 29-05-1995 18-05-1995 28-08-1996 13-01-1999 29-07-1997
WO 9825626	A	18-06-1998	AU 5370798 A CN 1239892 A EP 0944391 A	03-07-1998 29-12-1999 29-09-1999

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Inter Aktenzeichen

PCT/EP 00/02513

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07J53/00 A61K31/565 C07J71/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07J A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KUENZER, H. ET AL: "A concise total synthesis of C(14)-C(15) methylene-bridged equilenin derivatives" TETRAHEDRON LETT. (1994), 35(15), 2329-30 , XP002143082 Seite 2329, Verbindungen 9-12 --- -/-	1,2

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Juli 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

07/08/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Watchorn, P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	ROMER W ET AL: "Novel @?scavestrogens@? and their radical scavenging effects, iron-chelating, and total antioxidative activities: DELTA-dehydro derivatives of 17alpha-estradiol and 17beta-estradiol" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION, US, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, Bd. 62, Nr. 3, 1. März 1997 (1997-03-01), Seiten 304-310, XP004057109 ISSN: 0039-128X Seite 306; Abbildungen 2,3; Beispiele J861, J851; Tabellen 1,2	1-3,5-7
Y	ROEMER W ET AL: "SCAVESTROGEN SULFAMATES: CORRELATION BETWEEN ESTRONE SULFATASE INHIBITING AND ANTIOXIDANT EFFECTS" CANADIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY, CA, OTTAWA, ONT, Bd. 76, Nr. 2, 1998, Seiten 99-109, XP000852556 Seite 102; Beispiele J1051, J1054; Tabellen 2-4	1-3,5-7
Y	EP 0 753 300 A (JENAPHARM GMBH) 15. Januar 1997 (1997-01-15) Seite 4; Beispiel J861; Tabelle 2 Seite 5; Tabelle 3	1-3,5-7
Y	WO 95 13076 A (JENAPHARM GMBH ; DROESCHER PETER (DE); MENZENBACH BERND (DE); PONSO) 18. Mai 1995 (1995-05-18) Seite 5; Tabelle 1	1-3,5-7
Y	WO 98 25626 A (AMERICAN HOME PROD) 18. Juni 1998 (1998-06-18) das ganze Dokument	1-3,5-7
A	N. KOIZUMI ET AL: "Antiandrogen. IV. C-17-Spiro 2-Oxasteroids" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, Bd. 44, Nr. 11, November 1996 (1996-11), Seiten 2162-2164, XP002143083 TOKYO JP Seite 2162, Chart 1, Verbindungen 4,5,13 und 14	4
	— —/—	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>K. SHIBATA ET AL: "Antiandrogen. I. 2-Azapregnane and 2-Oxapregnane Steroids" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN., Bd. 40, Nr. 4, April 1992 (1992-04), Seiten 935-941, XP002143084 PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO., JP ISSN: 0009-2363 Seite 937, Chart 4, Verbindungen 17-19</p>	4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/02513

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0753300 A	15-01-1997	DE 19524937 A	09-01-1997
		AT 184795 T	15-10-1999
		DE 59603130 D	28-10-1999
		ES 2138272 T	01-01-2000
		JP 2765822 B	18-06-1998
		JP 9100292 A	15-04-1997
WO 9513076 A	18-05-1995	DE 4338314 C	30-03-1995
		AU 8104194 A	29-05-1995
		CA 2176370 A	18-05-1995
		EP 0728004 A	28-08-1996
		JP 2845625 B	13-01-1999
		JP 9507470 T	29-07-1997
WO 9825626 A	18-06-1998	AU 5370798 A	03-07-1998
		CN 1239892 A	29-12-1999
		EP 0944391 A	29-09-1999